

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1955

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

799

ANNONIER Claude, Gérard
né le 28 Septembre 1931 à Neuilly s/Marne

Présentée et soutenue publiquement le _____ 19

Les conceptions actuelles sur
la question de l'avortement endocrinien

Président : M. De GENNES

Professeur



FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1955

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

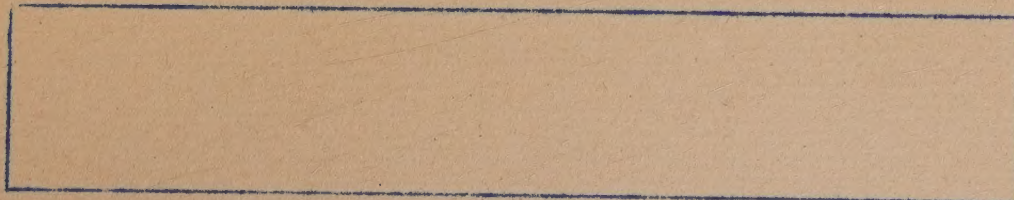
par

ATMORIER Claude, Gérard
né le 28 Septembre 1931 à Neuilly s/Marne

Présentée et soutenue publiquement le _____ 19

Les conceptions actuelles sur
la question de l'avortement endocrinien

Président : M. De GENNES . Professeur





DOYEN HONORAIRE :

M. Baudoin

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Baudoin, Brindeau, Cadenat, Carnot, Chabrol, Chevassu, Chiray, Clerc, Delbet, Gougerot (H), Guillaïn, Harvier, Leubry, Lemaitre, Lemierre, Lhermitte, Lian, Loeper, Marion, Mathieu, Mocquot, Mulon, Olivier (E.), Ombrédanne, Sannié, Sézary, Tanon.

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESEUR Jean VERNE

I. - PROFESSEURS

MM.

Anatomie		CORDIER (G)
Anatomie pathologique		DELARUE (A)
Bactériologie		GASTINEL (P)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports		CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale		VERNE (J)
Cancérologie médicale et sociale		HUGUENIN (R)
Carcinologie		OBERLING (C)
Chimie médicale		N
	(Hôtel-Dieu.....	BROCQ (P)
Cliniques chirurgicales	(Broussais	de GAUDART d'ALLAINES (F)
	(Salpêtrière.....	MONDOR (H)
	(Cochin	QUENU (J)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique		MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de cardiologie		DONZELOT (E)
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie		FEVRE (M)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire		MONOD (R)
Clinique de la tuberculose		BERNARD (E)
Clinique de neuro-chirurgie		PETIT-DUTAILLIS (D)
Clinique de puériculture		LELONG (M)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		DEGOS (R)
Clinique des maladies du sang		CHEVALLIER (P)
Clinique des maladies du système nerveux		ALAJOUANINE (T)
Clinique des maladies des enfants		DEBRE (R)
Clinique des maladies infectueuses		MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale		DELAY (J)
Clinique gynécologique		FUNCK-BRENTANO (P)
	(Hôtel Dieu	BENARD (H)
Cliniques médicales	(Bichat	LAROCHE (G)
	(Cochin	MOREAU (R)
	(Broussais	de GENNES (L)

Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	JUSTIN-BESANCON (L)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et de maladies de la nutrition	
Cliniques obstétricales	(Tarnier..... Baudeloque..... Port-Royal.....
Clinique ophtalmologique	BOULIN (R)
Clinique oto-rhino-laryngologique	LANTUEJOU (P)
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires (chaire à titre personnel)	LEVY-SOLAL (E)
Clinique psychiatrique infantile	LACOMME (M)
Clinique rhumatologique et sociale	VEITER (E)
Clinique stomatologique	AUBIN (A)
Clinique thérapeutique chirurgicale	RICHEL (C)
Clinique thérapeutique médicale	
Clinique urologique	HEUYER (C)
Embryologie	COSTE (F)
Génétique	DECHAUME (M)
Histoire de la médecine et de la Chirurgie	SENEQUE (J)
Histologie	LEMAIRE
Hygiène et clinique de la première enfance	FEY (B)
Hygiène et médecine préventive	GIROUD (A)
Médecine du Travail	LAMY (M)
Médecine légale	MOUQUIN (M)
Parasitologie et histoire naturelle médicale	CHAMPY (C)
Pathologie chirurgicale	CATHALA (J)
Pathologie exotique	JOANNON (C)
Pathologie expérimentale et comparée	DES OILLE (H)
Pathologie honorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnelle)	PIEDELIEVRE (R)
Pathologie médicale	GALLIARD (H)
Pathologie et thérapeutique générales	MENEGAUX (G)
Pédiatrie Sociale	LAVIER (G)
Pharmacologie et matière médicale	LENEGRE (J)
Physico-chimie médicale (chaire à titre personnel)	MERKLEN (F-P)
Physiologie	
Physique médicale	BARIETY (M)
Radiologie médicale	GARCIN (J)
Technique chirurgicale	MARIE (J)
Thérapeutique	HAZARD (R)
	DOGNON (A)
	BINET (L)
	STROHL (A)
	DES GREZ (H)
	MOULONGUET (P)
	TURPIN (R)

II. - PROFESSEURS SANS CHAIRE

MAITRES DE CONFÉRENCES-AGREGÉS et AGREGÉS

Anatomie	(DEBEYRE (J)
	(DELMAS (A) Pr.s.ch.
	(N...)
	(GAUTHIER-VILLARS
Anatomie pathologique	(Mlle P) Pr.s.ch.
	(BUSSET (F)
	(GUYON (C)

Bactériologie	(FASQUELLE (R) (NEVOT (A)
Biologie médicale	BOURLIERE (F)
Chimie médicale	(ETTORI (J) Pr. s.ch. (JAYLE (M,F) Pr. s.ch. (SCHAPIRA (G)
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (F)
Histologie	(BULLIARD (H) Pr. s. ch. (COUJARD (R) (N.
Hydrologie	DEBRAY (C)
Hygiène	(BOYER (J) (DEPARIS (M)
Médecine légale et du travail.	(DEROBERT (L) (GAULTIER (M) (HADENGUE (A)
Neurochirurgie	DAVID (M)
Neurologie	SEZE (S de)
Obstétrique	(GRASSET (J) (LEPAGE (F) (MAYER (M) (MERGER (R) (MORIN (P) (RAVINA (J) (VARANGOT (J)
Ophtalmologie	(OFFRET (G) (DESVIGNES (P)
Orthopédie	JULIET
Oto-Rhino-laryngologie	(HILPHEN (E) Pr. s.ch. (AUBRY (MLDURO
Parasitologie	(BRUMPT (L) (CHABAUD (A)
Pathologie Chirurgicale	(ABOULKER (P) (BAUMANN (J) (GOSSET (J)

Pathologie chirurgicale	(HUGUIER (J) (LAURENCE (G) (LEGER (L) (LORTAT-JACOB (J) (OLIVIER (Cl) (PADOVANI (P) (POILLIUX (M) (ROUX (M) (RUIJER (J-C) (VERHE (J-M)
Pathologie expérimentale	N... (BERNARD (J) (BOUDIN (G) (CASTAIGNE (P) (COHEN (M) (DECOURT (J) (DOMERT (A) (DREYFUS (Gilbert) (HAMBURGER (J) (KOURILSKY (R) (LAMOTTE (M) (LAROCHE (C) (MILLIEZ (P) (PEQUIGNOT (H) (PERRAULT (M) (RABBERT (P) (THIERFERY (St.) (TURLAF (J) (JOSEPH (R) (LAPLANE (R) (N. . .
Pathologie médicale	
Pédiatrie	
Pharmacologie	(LEVY (MlleJ) Pr.s.ch. (CHEYMOL (J.H.) Pr. s. ch.
Physiologie	(BARGENTON (D) Pr.s.ch. (PARROT
Physique médicale	(DJOURNO (A) Pr.s.ch. (COUGEROT (L)
Pneumo-Phtisiologie	KRIBS (B)
Psychiatrie	BARUK (H)
Psychiatrie infantile	MICHAUX (L)
Stomatologie	(CHERTEL (P) (CHAPUT (Mme A)
Thérapeutique	PERRAULT, Chargé de l'enseignement
Urologie	KUSS (R)

III. - PROFESSEURS HONORAIRES et AGREGES
rappelés à l'exercice
pour le service des examens

MM. BRINDJAU (A) (Obstétrique), GATTELLIER (J) (Clinique Chirurgicale)
LE LONIER (V.) Obstétrique, VAUDESCAL (R) (Obstétrique)

IV. - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES
Chargés de Cours de clinique annexe
à titre permanent.

MM. Clinique chirurgicale (AMELINE (A) (PATEL (J) (SICARD (A)	Clinique médicale Clinique obstétricale Clinique ophtalmologique Clinique urologique	MM. (HAGUENAU (M) Pr.s.ch. (MARCHAL (G) (SOULIE (E) ECALLE (G) RENNARD (G) COUVELAIRE
---	---	--

MM.

Secrétaire général de la Faculté MOREL (J)
Secrétaire Mlle CHAINTEFUIL (G)

Conservateur, chargé de la direction Docteur HANN (A)
Conservateur Mlle GOICHON
Bibliothécaires { Miles DUMAITRE (P) LE NOIR (G)
METIN (F) QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes parents

en témoignage de ma reconnaissance
pour tout ce qu'ils ont fait pour moi

A ma femme en signe de ma profonde affection

A mon frère et à ma soeur

A mon parrain et ma marraine

A ma famille

A mes amis

A Madame le Docteur VITTOZ

qui nous a aidés de ses conseils

A Monsieur le Docteur CAZES

A Monsieur le Professeur de GENNES

qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.

LES CONCEPTIONS ACTUELLES SUR LA QUESTION

DE

" L' avortement endocrinien "

I N T R O D U C T I O N

La question de l'avortement endocrinien a subi ces dernières années un profond remaniement du fait des possibilités offertes par les dosages hormonaux et leur interprétation physiopathologique.

On peut actuellement dresser le bilan endocrinien de toute grossesse, en constater les caractères normaux ou au contraire les anomalies. On peut alors apprécier l'étendue, l'orientation des troubles et tenter de leur apporter des corrections qui, malheureusement ne sont pas toujours efficaces.

L'avortement spontané peut reconnaître des causes fort diverses; cependant les déséquilibres hormonaux restent au premier rang des formes étiologiques des avortements et singulièrement des avortements à répétition.

Les troubles endocriniens responsables de ces accidents peuvent, naturellement être de tous ordres (troubles du métabolisme des hormones gonadotropes, thyroïdiennes ...) Nous nous occuperons exclusivement, dans cette étude, du déséquilibre hormonal des stéroïdes sexuels, cas le plus fréquent et surtout le plus connu.

Dans quels cas et sur la base de quels critères est-on fondé à parler d'avortement endocrinien ?

Pour répondre à cette question, laissons parler Monsieur le Professeur Lacomme qui, au récent Symposium de l'Association de Biologie Médicale consacré aux Avortements endocriniens, attirait l'attention sur deux questions essentielles :

- d'une part, il faut exiger certains critères avant de parler d'avortement endocrinien :

- des critères cliniques qui nécessitent l'expulsion spontanée de l'oeuf implanté in utero observée dans les premiers mois de la grossesse en dehors de toute lésion locale et de toute cause générale,
- des critères biologiques, beaucoup plus précieux puisqu'ils apportent des éléments positifs; mais leur interprétation est délicate. Nous aurons à revenir sur les difficultés d'une bonne compréhension des dosages hormonaux. Il faut savoir qu'il existe pour le dosage de chaque substance plusieurs techniques qui n'apportent pas toujours des chiffres superposables peuvent être utilisés par les différents auteurs. De plus leur étude a montré des discordances dont la signification n'est pas encore pleinement élucidée.
- des critères thérapeutiques enfin; devant un déséquilibre hormonal constaté, ou même en l'absence de réponse nette des explorations biologiques une hormonothérapie spécifique efficace apporterait la preuve d'une anomalie endocrinienne. Malheureusement, outre que ces critères ne viennent qu'à

posteriori, ils manquent de netteté, de concordance d'un cas à l'autre. La parole reste donc en définitive aux critères biologiques. C'est sur eux que se fonde le diagnostic, d'après eux que s'oriente la thérapeutique correctrice des anomalies hormonales.

- d'autre part, le traitement reste strictement symptomatique et non étiologique. On voudrait pouvoir établir un traitement corrigeant la cause du déséquilibre, et non pas apportant des mesures palliatives à renouveler constamment, de ce déséquilibre.

Il n'en reste pas moins que nous avons mieux pénétré la nature de l'avortement endocrinien, dont la physiopathologie, le dysfonctionnement de base, nous sont bien connus. Mais même dans l'avortement de cause strictement endocrinienne, des subdivisions s'imposent, puisque selon la phase de la grossesse, il s'agit d'un dysfonctionnement ovarien ou d'un dysfonctionnement placentaire. On arrive ainsi à concevoir deux modes pathogéniques d'avortement endocrinien selon que l'évacuation utérine se fait simplement précocement, ou selon que la morbidité et la mortalité de l'oeuf entraînent son expulsion prématurée. En pratique on s'est attaché à préciser le laps de temps durant lequel s'observe l'avortement endocrinien.

- d'un côté, pour pouvoir parler d'avortement, il faut pouvoir affirmer qu'il y a une grossesse; on peut donc fixer la date la plus précoce environ quinze jours après le début du retard des règles.
- l'autre limite est plus discutable encore. Indiquons en tout état de cause qu'après quatre mois de grossesse, l'étiologie

endocrinienne est difficile à affirmer, de nombreux facteurs peuvent intervenir alors sur le maintien de la gestation.

C'est d'ailleurs entre ces deux dates que l'on observe le maximum d'avortements endocriniens. Il se produit, durant cette période un phénomène critique pour la grossesse : le relai du corps jaune par le placenta pour la production des hormones de la gestation. Nous aurons d'ailleurs à revenir ultérieurement sur ce point.

Il y a lieu de faire une remarque sur les conditions cliniques dans lesquelles on sera amené à traiter un avortement endocrinien.

Cet accident peut se voir dans deux circonstances :

- soit sous forme d'un accident isolé, survenant chez une primipare ou parfois une multipare; et dans ce cas, son caractère inopiné désarme le thérapeute qui est " pris de vitesse" .
- soit sous forme d'accidents à répétition, en règle toujours à la même date chez la même femme. On est alors prévenu à l'avance, et dès que le diagnostic de grossesse est porté, on commence les dosages hormonaux.

C'est donc l'avortement spontané endocrinien à répétition qui fournira les observations les plus intéressantes et qui offrira le plus de possibilités en thérapeute.

L'excrétion hormonale est extrêmement complexe, et toute modification au niveau de l'une de ses composantes risque de retentir sur l'ensemble des fonctions de reproduction. Il faut donc avoir établi le bilan hormonal de la gestation avant de

pouvoir parler de déséquilibre dans les grossesses pathologiques telles que celles qui aboutissent à l'avortement habituel sans autre cause apparente qu'une anomalie endocrinienne.

Après avoir passé en revue les principales données techniques des dosages hormonaux nous chercherons donc à préciser quelques points du comportement hormonal dans la grossesse normale; puis nous envisagerons les données expérimentales et théoriques dont nous disposons avant de passer à l'étude des dysfonctionnements présents dans l'avortement endocrinien, dysfonctionnements isolés ou associés, intriqués même voudrions-nous dire :

- insuffisance lutéale
- insuffisance folliculinique
- hyperlutéinisme
- hyperfolliculurie (pour mémoire)
- hyperandrogénie.

Chacun de ces déséquilibres appelle une correction thérapeutique. Celle-ci peut réussir à maintenir la gestation menacée et à lui faire atteindre ou tout au moins approcher son terme normal. Mais des échecs sont possibles ; et surtout, nous l'avons déjà fait entrevoir, on voudrait pouvoir agir non pas sur le déséquilibre symptôme, mais sur sa cause endocrinienne profonde: ce serait là le meilleur traitement préventif de l'avortement endocrinien.

SIGNIFICATION et TECHNIQUE DES DOSAGES HORMONAUX

En pratique, on ne dose pas les hormones de la reproduction elles-mêmes, mais des produits de dégradation qui sont éliminés dans les urines. C'est là une restriction d'une grande importance car elle fait de cette discipline une méthode empirique.

Il persiste une grande incertitude sur l'action réelle des hormones qui sont à l'origine de ces déchets. Néanmoins, les résultats positifs obtenus par des traitements basés sur ces dosages montrent leur utilité.

Envisageons successivement les différents dosages qui peuvent être pratiqués actuellement.

Dosage des oestrogènes ou estratriène-stéroïdes

L'oestradiol est transformé en oestrone qui peut donner des composés lactoniques ou de l'oestriol. Chacun de ces composés est en proportion variable pendant l'évolution de la grossesse. Leur valeur physiologique étant différente, il faudrait les doser séparément. Malheureusement, pour des raisons techniques, on dose globalement les "oestrogènes"

~ le dosage biologique est précis mais il est coûteux et en outre les chiffres obtenus sont influencés par un traitement

aux oestrogènes de synthèse, indépendamment de toute correction thérapeutique.

- le dosage chimique utilise la réaction colorée spécifique de Kohler (dosage des phénol-stéroïdes). Cette méthode a l'avantage d'être rapide et de donner des résultats qui ne sont pas modifiés par la présence d'oestrogènes de synthèse. Malheureusement, il place sur le même plan les trois oestrogènes naturels sans préjuger de leur activité biologique.

Dosage des stéroïdes dérivés de la progestérone

Le principal d'entre eux est le prégnano-diol, découvert par Marrian en 1929.

- le dosage biologique n'a donné jusqu'à présent que des résultats discutables.
- le dosage chimique peut se faire selon deux groupes de méthodes:
 - soit dosage des métabolites totaux. Citons la technique de M.F. JAYLE, isolant les glycuronates butylo-solubles en milieu alcalin (G.B.S. 13) et la fraction acéto-précipitable (P.G.) contenant surtout des prégnano-stéroïdes. Cette méthode n'est pas spécifique mais elle est très rapide.
 - soit dosage du prégnano-diol isolé par cristallisation successive ou par chromatographie et mesuré suivant la méthode de TALBOT

Les 17 - céto-stéroïdes sont dosés selon la méthode de ZIMMERMANN

Le sulfate de 3beta stéroïde est dosé également par JAYLE sous le nom de S.B.S. 11. Indiquons tout de suite que son taux ne varie pas au cours de la grossesse.

Chacun de ces dosages est effectué dans les urines recueillies durant vingt-quatre heures. On a coutume de doser en même temps et systématiquement la créatinine dont le taux d'élimination journalier est constant, ce qui permet de contrôler la correction de la collection des urines. Mais nous verrons que dans certains cas la variation du taux de créatine peut avoir une signification plus "noble".

L'ÉQUILIBRE BIOLOGIQUE DANS LA GROSSESSE NORMALE

L'élimination des phérolstéroïdes et de la folliculine au cours de la grossesse normale est aujourd'hui bien étudiée et connue.

La courbe d'élimination est très légèrement ascendante de la quatrième à la neuvième semaine après le premier jour des dernières règles. Le taux moyen des phérolstéroïdes est alors compris entre 120 et 180 γ , celui de la folliculine passant de 55 à 120 γ . Bien que l'augmentation de l'excrétion de ces métabolites soit modérée au début de la gestation, elle est cependant assez significative pour permettre d'affirmer l'état de grossesse. On considère que le dosage de la folliculine représente une méthode de diagnostic clinique de la grossesse offrant plus de garantie que la détermination du prégnane-diol.

A la neuvième semaine, le tracé présente un léger fléchissement puis il présente une ascension rapide jusqu'à la treizième semaine, date à laquelle il s'infléchit de nouveau. VEINING, BACHMAN, JAYLE, se sont demandé si ces oscillations n'étaient pas en rapport avec l'élimination cyclique des oestrogènes au cours de la gestation.

Puis l'excrétion des phérolstéroïdes augmente de la treizième

à la vingt-neuvième semaine, avec une élévation moyenne de 350 γ par semaine.

La pente se redresse encore de façon très nette de la vingt-neuvième semaine à la trente-et-unième, avec une augmentation hebdomadaire moyenne de 350 γ . Ce redressement s'accroît encore entre la trente-sixième et la trente-huitième semaine, époque à laquelle est atteint le sommet, qui correspond à 14 200 γ en moyenne.

Puis le tracé esquisse une légère descente jusqu'à la quarantième semaine.

A la dernière phase de la gestation, les phénol-stéroïdes sont représentés presque exclusivement par l'oestriol. Selon que l'on exprime les phénol-stéroïdes en oestriol ou en oestrone, on trouve des chiffres quelque peu différents. En oestriol, l'élimination moyenne est de 18 500 γ à la trente-huitième semaine.

Le tracé de l'excrétion de la folliculine est dans l'ensemble parallèle à celui des phénol-stéroïdes.

En réalité, M. F. JAYLL précise qu'il n'y a pas une courbe normale mais une zone dont les limites correspondent à des valeurs de 33% en plus ou en moins des chiffres indiqués ci-dessus.

L'élimination des G.B.S. 13 et des P.G. autrement dit des lutoïdes subit elle aussi, au cours de la grossesse une extraordinaire augmentation. Les S.B.S. 12 restent constants.

- dès le début, le taux du prégnane-diol a doublé ; le corps jaune gravidique est deux fois plus actif que le corps jaune menstruel.

- pendant le premier trimestre, la concentration urinaire en

lutoïdes varie pou.

- de la quatorzième à la trente-quatrième semaine, le taux des métabolites des lutoïdes s'élève graduellement : G.B.S. et P.G. montent tous les deux et sont liés par une relation mathématique simple.
- au terme de la gestation on trouve, selon la technique de JAYLE et après correction : 145 mg. de 3 alpha-stéroïdes totaux.

De même que pour les phénol-stéroïdes, la normale n'est pas représentée par une courbe mais par une zone limitée par des valeurs de 35 pour cent en plus ou en moins des valeurs indiquées.

L'élimination des 17 - céto-stéroïdes chez la femme en dehors de toute grossesse est de 6 à 10 mg. D'après un auteur hollandais, au cours du premier et du troisième trimestre, elle est de 40 pour cent plus élevée qu'au cours du deuxième trimestre, pendant lequel elle oscille entre 10 et 12 mg.

Ajoutons que l'excrétion des 17 - céto-stéroïdes oxygénés au carbone 11 (11 oxyétiocholanone et 11 hydroxyandrostérone) est à peu près doublé au cours du premier trimestre par rapport à son taux en dehors de la gravidité. Pendant le deuxième trimestre, cette excrétion baisse, puis elle remonte pendant le troisième trimestre, atteignant alors le triple de la teneur normale.

LES DONNEES EXPERIMENTALES ET THEORIQUES

Nous nous bornerons à indiquer les quelques points saillants qu'il nous paraît impossible de passer sous silence.

Diverses recherches expérimentales ont été conduites dans le but de provoquer l'avortement endocrinien par des carences ou des excès de sécrétion hormonale.

SIMONNET a pu mettre en évidence les effets d'une carence de progestinogènes, en montrant que cette hormone n'exerce vraisemblablement son action qu'en synergie avec une quantité définie d'oestrogènes, sous réserve que les deux stéroïdes sexuels soient présents dans des rapports appropriés. La comparaison des conséquences de l'ovariectomie dans les espèces animales révèle le rôle vicariant que le placenta peut jouer vis-à-vis de la fonction lutéinique ovarienne; elle permet de comprendre, dans les cas où cette vicariance se produit, que le moment où la suppléance placentaire et la déficience ovarienne se produisent puisse constituer un passage périlleux pour la vie du fœtus.

L'avortement expérimental par excès de progestinogènes est

difficile à réaliser, alors que l'avortement par excès d'oestrogènes est facile à provoquer; cependant on n'a pas étudié l'influence propre d'une carence d'oestrogènes.

Le mécanisme de l'action abortive des oestrogènes a été rapporté à une action toxique s'exerçant sur l'oeuf ou sur le placenta. Pour SIMMONET il s'agit plus probablement, selon les espèces, d'une action stimulante sur la motricité du myomètre ou d'une action sur l'endomètre.

Quel est l'intérêt de ces constatations pour la médecine humaine ?

" On peut admettre, conclut SIMMONET, que chez tous les
 " mammifères placentaires, l'évolution de la gestation
 " exige le concours de deux groupes de stéroïdes sexuels :
 " oestrogènes et progestérone, mais nous sommes incomplètement
 " informés sur la nature des oestrogènes en cause dans les
 " différentes espèces. "

Chez la femme l'ovariectomie pratiquée au début de la grossesse entraîne couramment un avortement. Si on fait cette intervention après le troisième mois, il n'y a pas d'avortement. Dans l'intervalle on obtient des résultats variables. On retrouve là la suppléance placentaire et la notion de phase critique au moment du relai de l'ovaire par le placenta.

Notre compréhension des phénomènes endocriniens de la grossesse a encore été améliorée par la théorie des SMITH, malgré les controverses dont celle-ci a été l'objet.

A la suite des travaux expérimentaux que nous venons de décrire, il était devenu logique, en présence d'une menace d'avortement, d'administrer uniquement de la progestérone. Les SMITH ont montré que le catabolisme de l'oestradiol s'effectuait de deux manières :

- par conversion, donnant de l'oestrone et de l'oestriol.
- par destruction, donnant des dérivés biologiquement inactifs : les "oestrogènes-oxydés". Or, ces corps auraient une action capitale de stimulation cellulaire sur le plasmoditrophoblaste, sur la sécrétion des hormones sexuelles sous l'influence de la gonadotrophine chronique.

Cette théorie a eu une conséquence pratique importante à la suite de l'obtention in vitro par WESTERFELD de l'oestrone-lactone, corps qui serait semblable aux oestrogènes-oxydés. Ayant montré l'analogie biologique qui existait entre l'oestrone-lactone et le diethylstilbestrol, les SMITH ont préconisé et pratiqué l'emploi de ce corps dans la prévention d'avortement. Les résultats favorables obtenus sont à la base de la généralisation de l'oestrogénothérapie de l'avortement endocrinien.

Ajoutons quelques remarques de M.F. JAYLE. En étudiant systématiquement les courbes d'élimination des stéroïdes urinaires dans un très grand nombre de cas, cet auteur a pu établir la remarquable constance des caractères de cette élimination au cours des grossesses normales ou pathologiques successives chez une même femme. De plus, chez les femmes ayant eu des accidents antérieurs, on constate une altération des courbes à la date précise où se produisent habituellement ces accidents. Par ailleurs,

M. F JAYLE pense que "le sperme fécondant n'est pas étranger aux anomalies endocriniennes de la gestation".

A l'appui de cette opinion, il cite les observations de femmes ayant eu plusieurs grossesses pathologiques qui ont pu avoir avec un autre partenaire une grossesse normale cliniquement et biologiquement.

LES ANOMALIES D'ELIMINATION
DES STEROIDES AU COURS
DE LA GROSSESSE

L'avortement endocrinien est généralement consécutifs à un déséquilibre des stéroïdes sexuels; mais ce déséquilibre peut être primitif, ou secondaire à des causes diverses, qui ne sont d'ailleurs pas toutes connues. La fréquence réelle de l'avortement endocrinien est sans doute inférieure à sa fréquence apparente (ROBEY)

Le dosage des éliminations hormonales urinaires représente actuellement le seul moyen de préciser les déséquilibres hormonaux de la gravidité, de choisir la thérapeutique la plus opportune et d'en apprécier les effets. Les résultats doivent être interprétés en tenant compte essentiellement des données cliniques, et en faisant preuve de la plus grande réserve, étant donnée la multiplicité des inconnues qui demeurent. La signification des corps dosés reste discutable. Les éliminations normales s'écartent souvent des courbes étalons, et les critères adoptés pour définir les courbes pathologiques restent conventionnels. Les éliminations reflètent les sécrétions, mais à travers les récepteurs, le foie, le rein; chez un même sujet, elles varient notablement d'un jour à l'autre.

Dans une série de 200 cas d'avortement dit endocrinien, ROBEY a constaté que la nature du déséquilibre se répartissait comme suit :

dans 38 pour 100 on a constaté une insuffisance du prégnane-diols;

dans 25 pour 100 on a constaté une insuffisance des phénol-stéroïdes; dans 37 pour 100 des cas, on a constaté une insuffisance globale des stéroïdes.

De plus, l'étude des éliminations hormonales permet d'établir un pronostic approximatif. Plus que de la nature de l'insuffisance et de son degré, il faut tenir compte essentiellement de l'allure générale de la courbe établie en répétant les dosages après le traitement. Le pronostic sera presque toujours favorable lorsque la courbe d'élimination s'élève, il est presque toujours défavorable si la courbe d'élimination reste stationnaire ou s'abaisse. Mais ces faits n'ont rien d'absolu.

Enfin, l'étude des éliminations hormonales montre la fréquence des chutes secondaires, observée par M. ROBHEY dans 19 pour 100 des 200 cas étudiés. Les premiers dosages sont alors normaux, mais les dosages suivants révèlent la chute de l'élimination.

J. THOYER-ROZAT a cherché à préciser les limites de la valeur pronostique des dosages hormonaux au cours de la gestation. Les dosages des stéroïdes sexuels constituent, dit cet auteur, un guide thérapeutique très précieux pour le clinicien dans les menaces d'avortement et dans la prophylaxie de l'avortement à répétition. Mais leur valeur pronostique reste limitée par un certain nombre de facteurs : les résultats des dosages ne peuvent être inscrits avec vraisemblance dans le cadre de l'avortement endocrinien avant qu'un examen clinique rigoureux ait permis d'éliminer dans la mesure du possible, les autres causes d'avortement, lesquelles sont multiples. Il faudrait en effet pouvoir préciser, ce qui est loin d'être toujours possible, si le trouble hormonal constaté est bien la cause directe de l'avortement, ou s'il

n'en est qu'une des manifestations.

On sait que dans les premières semaines de la grossesse, un dosage isolé n'a aucune valeur pronostique. Seuls les dosages répétés permettant de construire une courbe continue, ont de la valeur.

D'ailleurs, à cette phase précoce, les chiffres obtenus ne permettent pas toujours de porter un pronostic exact et l'on a vu des équilibres hormonaux normaux tout au début de la gestation, être bientôt suivi de l'expulsion d'un fœtus mort. Inversement, on peut voir des taux extrêmement bas, infimes même, de folliculine, sans qu'il y ait interruption de la grossesse.

Par la suite, l'étude des courbes d'élimination hormonale doit permettre à elle seule, au moins en principe, d'établir le pronostic de la grossesse. Mais dans les recherches de J. THOYER ROZAT, une courbe très défavorable résistant au traitement par les oestrogènes et la progestérone, n'en a pas moins coïncidé avec une évolution normale, à terme, de la gestation. Des déficits persistants, globaux, ou limités à la folliculine ou au prégnandiол, ont été observés en présence d'une grossesse évoluant normalement.

Ces faits sont d'ailleurs exceptionnels, et plus souvent il y a concordance entre les anomalies endocriniennes, et le comportement clinique de la gestation. Mais ces discordances doivent être connues afin que les résultats des dosages soient interprétés pour ce qu'ils peuvent signifier, replacés dans le cadre bioclinique de l'évolution de la gestation.

Envisageons maintenant un à un les déséquilibres hormonaux

limités qu'il est possible d'observer chez les femmes faisant des avortements dits endocriniens.

Très schématiquement, nous exposerons successivement les insuffisances lutéales, folliculiniques, les hyperlutéinismes et les hyperandrogénies, étant bien entendu que ces anomalies se rencontrent rarement à l'état pur, mais qu'en pratique les déséquilibres sont associés, complexes et par là d'autant plus difficiles à redresser.

I. Insuffisance lutéale

VARANGOT a récemment rappelé que le corps jaune gravidique est maintenu en fonction, lorsque l'implantation de l'embryon s'est faite, par les gonadotrophines choriales produites par l'oeuf. Le corps jaune produit des hormones stéroïdes: progestérone et oestrogènes, qui sont indispensables au maintien de la grossesse. Vers le troisième mois, le corps jaune régresse, et son activité fonctionnelle est relayée par celle du placenta.

En réalité, il n'est pas démontré que la présence du corps jaune soit indispensable chez les primates lorsque l'implantation est achevée. La castration, même très précoce, est loin d'interrompre toujours la grossesse. On dispose de plusieurs observations humaines ovariectomies bilatérales faites très tôt après l'implantation, et malgré lesquelles la grossesse a normalement évolué. On admet alors que c'est le placenta qui a sécrété la progestérone indispensable. Cette explication demandera dans l'avenir à être confirmée, en particulier en ce qui concerne le caractère indispensable de la progestérone dans le maintien de la grossesse humaine.

Dans un premier groupe d'anomalies hormonales susceptibles d'être rencontrées au cours de l'avortement endocrinien, il faut placer les insuffisances lutéales.

Nous avons vu qu'au cours des trois premiers mois de la grossesse les courbes des stéroïdes neutres totaux, GBS 13 et du prégnandiol sont sensiblement à l'horizontale, entre 25 et 30 mg pour les GBS 13 et entre 10 et 15 mg pour le prégnandiol par vingt-quatre heures. La créatinurie est égale à la moyenne chez la femme, à un gramme, les rapports stéroïdes neutres totaux (GBS 13) ou prégnandiol / créatinine ont des valeurs identiques (JAYLE). Au rapport GBS 13/PG inférieur à 2, on peut encore adjoindre le rapport GBS 13/17 cétostéroïdes, normalement compris entre 2,5 et 4.

C'est cet ensemble symptomatique qui caractérise la fonction lutéale normale du premier trimestre de la gestation.

A cette phase, l'interruption de la grossesse se traduit par le retour de ces différentes valeurs vers les taux qui caractérisent la phase folliculaire du cycle menstruel : en moyenne 10 mg pour les GBS 13, moins de 3 mg pour la progestérone avec un rapport GBS 13/17 cétostéroïdes autour de 1,3 et un rapport GBS 13/progestérone supérieur à 3.

Lorsque ces taux sont établis au cours de menaces d'avortement, le pronostic gravidique est très sombre. Si cependant une thérapeutique de progestérone et folliculine est administrée à temps, la grossesse poursuivra son évolution normale dans quelques cas heureux. La chute de l'élimination hormonale précède la mort de l'oeuf; et même en

en présence de taux de stéroïdes très faibles, la partie n'est pas encore perdue.

Quant à l'insuffisance lutéale, elle évolue entre les limites du normal et de la mort de l'oeuf. On la considérera comme modérée lorsque le rapport GBS 13/ Créatinine se situe entre 15 et 20 ; le taux de la progestérone entre 7 et 9 mg par nycthémère. On dira que l'insuffisance est accusée lorsque le rapport GBS 13/ créatinine s'abaisse au-dessous de 15 et que la concentration de progestérone est inférieure à 4-7 mg par 24 heures.

Ainsi, on peut se trouver devant des insuffisances lutéales sévères, permanentes, rebelles au traitement par les castrogènes; ou, au contraire, devant des formes bénignes réversibles sous l'action du traitement approprié. L'épreuve thérapeutique par les castrogènes de synthèse, 3 à 5mg de diéthylstilboestrol pendant une ou deux semaines par exemple, sera suivie d'une nouvelle analyse. Les cestrogènes de synthèse stimulant l'ensemble de la fonction endocrinienne de la gestation. Aussi, s'il s'agit d'une insuffisance lutéale bénigne ou transitoire, le traitement suffit à redonner à l'élimination des GBS 13 et du prégnandiol des taux normaux. Par contre, s'il s'agit d'une insuffisance lutéale grave, les oestrogènes restent impuissants à relever les taux de GBS 13 et de prégnandiol. Il faudra donner de la progestérone à forte dose pour assurer le maintien de la gestation.

Entre la quatorzième et la trentième semaine, le taux des GBS 13 augmente régulièrement, passant de 30 à 70 mg. Si les chiffres sont inférieurs de plus de 30% des chiffres normaux, on pourra porter

le diagnostic d'insuffisance lutéale. L'épreuve thérapeutique aux oestrogènes sera également concluante.

Pendant les trois derniers mois de la grossesse enfin, il faut tenir compte des importantes variations individuelles avant de conclure à une insuffisance lutéale ; celle-ci ne sera discutée que devant des chiffres inférieurs de plus de 50 pour 100 aux taux moyens habituels.

II. Insuffisance folliculinaire

JAYLE a émis l'opinion que l'élimination des oestroïdes au cours de la grossesse pouvait être fixée dans des normes de signification plus absolue encore que celle des GBS 13 et du pregnandiols. Ce n'est pas l'opinion d'autres auteurs pour qui les stéroïdes apportent les indications les plus précises. Dans les grossesses normales, il est vrai que les taux de folliculine sont assez constants d'un sujet à l'autre, l'existence d'un chiffre nettement inférieur à la marge des variations physiologiques prenant de ce fait une signification très éloquente. " Le fait de trouver un résultat situé nettement au-dessous de la zone des variations physiologiques peut donc être considéré comme un symptôme pathologique dont la valeur séméiologique est encore plus significative que celle d'un taux insuffisant de pregnandiols avant l'épreuve aux oestrogènes " .

Dans les deux cas, l'insuffisance des taux est d'autant plus accentuée que la grossesse est plus avancée. Au début, la marge entre les taux normaux et les taux pathologiques est étroite, ce qui

rend le diagnostic sur les seules valeurs hormonales trouvées pratiquement impossible, sauf en cas d'effondrement complet des chiffres. Par contre, puisqu'à partir de la dixième semaine l'élimination se relève, le diagnostic pourra être plus précis.

Vers la cinquième ou la sixième semaine, après le premier jour des dernières règles, c'est-à-dire au début clinique de la grossesse, on trouve des taux moyens de 120% de phénolstéroïdes et de 55% de folliculine, avec la technique de JAYLE. Si l'évolution de la gestation est enrayée, les taux vont tomber à moins de 20% de folliculine et à moins de 60% de phénolstéroïdes, la réaction de Kober étant faible, ou négative. On doit donc, à ce stade, considérer les taux de 60-65% de phénolstéroïdes, de 25% de folliculine, une gramme de créatinine, comme des signes de production insuffisante d'oestroïdes, la réaction de Kober est alors faiblement positive.

Entre la dixième et la vingt cinquième semaine, le déficit en folliculine s'exprime en pourcentage par rapport au tracé moyen normal et en semaines de retard par rapport à une élimination chronologiquement normale. On peut, par exemple, trouver chez une malade à la quinzième semaine, un taux de phénolstéroïdes correspondant au chiffre normal à la treizième semaine : on peut dire qu'il y a deux semaines de retard sur l'élimination normale. Ce mode d'expression est important dans la partie de graphique dont la pente est forte. On ne commencera à considérer le retard comme anormal que lorsqu'il atteindra deux semaines : on peut alors parler d'insuffisance folliculinique, alors qu'un retard d'une semaine

est encore dans les marges normales.

III. Hyperlutéinisme

A l'inverse des circonstances hormonales que nous venons d'envisager, il est possible d'observer une élévation des stéroïdes neutres des fractions acétosolubles et acétoprécipitables des GBS comme prodrome de l'avortement. Au début de la gestation, une telle anomalie est difficile à attribuer soit aux androïdes, soit aux lutéïdes qui se trouvent également dans la fraction 13 des GBS. L'hyperandrogénie doit être responsable aussi bien de certaines stérilités que de certains avortement endocriniens.

Devant une élévation supérieure à 35 mg du taux des GBS 13 à la sixième semaine, avec un rapport GBS 13/prégnandiol supérieur à 2,5 et une créatinine supérieure à 1h3 par 24 heures, trois éventualités sont à envisager :

- il y a eu, lors du collectage des urines, une erreur portant par exemple sur deux matinées consécutives, alors que les urines du premier matin ne doivent pas être conservées;
- il y a un taux élevé de créatinine : cette fois, la possibilité de l'hyperandrogénie ne peut être rejetée, car la créatininurie, très constante chez la femme, entre 0g8 et 1g,2, oscille chez l'homme entre 1g,5 et 2g. Ces chiffres se retrouvent également chez la femme atteinte d'hyperandrogénie surrénalienne. On dosera alors les 17 cétostéroïdes et s'ils donnent un chiffre supérieur à 12 mg/24 heures, le diagnostic d'hyperandrogénie sera confirmé;
- le taux des 17 cétostéroïdes est au contraire inférieur à 10 mg, alors

que le rapport GBS 13/ créatinine est supérieur à 35 et le rapport GBS 13/ PG inférieur à 2 : il y a hyperlutéinisme qu'il faudra confirmer par une seconde analyse ultérieure.

Ce déséquilibre hormonal est rare au début de la grossesse . JAYLE lui attribue un rôle important dans les accouchements prématurés. Au début de la gestation, il y aura surtout déficit hormonal, dans le dernier trimestre c'est au contraire à une élévation des GBS 13 que l'on assiste souvent. En cas d'hyperlutéinisme, les phénolstéroïdes demeurent à un taux normal

IV. Certains auteurs admettent que l'hyperfolliculine gravidique ne saurait être considérée comme pathologique, mais uniquement comme la traduction d'une grande vitalité placentaire; les contractions utérines sont fréquentes mais ne risquent de déclencher le travail qu'en présence de trouble mécanique associé.

V. Hyperandrogénie

Certains avortements endocriniens paraissent en rapport avec une élévation du taux des GBS 13, des 17-cétostéroïdes et aussi de la créatinine. "Cette triade biochimique" traduit une élévation des androgènes susceptibles de rendre compte de certains avortements. C'est là une notion récente, qui vient compléter celle selon laquelle l'hyperandrogénie serait facteur de stérilité. Puisque l'administration de folliculine chez l'homme entraîne une baisse du taux des 17-cétostéroïdes, il est possible que la grossesse, état hyperfolliculinique, détermine une baisse des androgènes urinaires

LA THERAPEUTIQUE ET SES RESULTATS

L'avortement endocrinien est donc susceptible de reconnaître des causes hormonales fort diverses. Il faut donc de toute nécessité établir le trouble endocrinien avant de le corriger, et il ne saurait être question d'une hormonothérapie passe-partout, valable pour tous les cas d'avortements endocriniens.

On saura donc distinguer la forme et la gravité de chacun de ces déséquilibres afin de leur appliquer le traitement correcteur qui leur convient.

Dans un premier groupe de faits cliniques, nous aurons affaire aux insuffisances hormonales .

Celles-ci peuvent être minimes ou sévères.

- dans le premier cas, des doses très faibles d'oestrogènes, parfois aussi des thérapeutiques susceptibles de stimuler la fonction endocrinienne du placenta, doivent suffire. Il est même possible, dans des avortements répétés, de ne pas déceler d'insuffisance hormonale, les taux de stéroïdes neutres et de phénol-stéroïdes étant normaux dans les premiers dosages. L'attitude thérapeutique est alors délicate à fixer, LACOMME préconise, dans de tels cas, un traitement préventif comportant deux milligrammes d'oestrogènes de synthèse associés à l'extrait thyroïdien. Les analyses sont répétées toutes les trois

ou quatre semaines.

Les taux de GBS 13 et de phénol-stéroïdes vont, sous l'influence du traitement, se relever progressivement, ce qui indique une évolution normale de la grossesse.

Il faut suivre la courbe de l'excrétion des stéroïdes aux différents moments de la gestation, ce qui apporte des renseignements extrêmement précieux. On pratique habituellement une analyse tous les mois, mais si l'avortement se produit au début de la gestation, mieux vaut renouveler plus fréquemment l'exploration endocrinienne, en particulier pendant la période la plus dangereuse.

Lorsqu'une femme chez qui les avortements habituels se situent généralement au cours de premier trimestre de la gestation présente sous l'effet du traitement hormonal préventif, à doses minimes, une augmentation progressive de l'excrétion hormonale; le traitement pourra être interrompu à partir de la vingtième semaine. Naturellement la grossesse évoluera sous une très stricte surveillance bioclinique, avec examens physiques fréquents, et détermination des GBS 13 et du prégnandiol; ce n'est que dans les formes cliniques plus sévères que l'on adjoindra le dosage des phénolstéroïdes, de réalisation plus délicate.

- Envisageons maintenant l'attitude à adopter en face d'une insuffisance hormonale grave, concernant soit les lutéïdes, soit les oestroïdes, soit les deux séries à la fois.

Cette insuffisance peut être tardive, c'est-à-dire qu'au début de la grossesse, les dosages donnent des chiffres normaux. Cependant au cours de leur répétition toutes les deux semaines par exemple, la pente des GBS 13 devient descendante, ce qui comporte un pronostic défavorable, ou encore la courbe de la folliculine ne s'élève pas normalement.

On voit encore, dans d'autres cas, le niveau du prégnandiol demeurer très bas en dépit d'un traitement par la diéthylstilboestrol.

Il n'est pas rare de voir apparaître des hémorragies lorsque le rapport GBS 13/ créatinine s'abaisse au-dessous de 15, cela en particulier lorsqu'il y a en même temps hypofolliculinie.

Les formes graves de l'insuffisance lutéale commandent l'association de la progestérone et des oestrogènes de synthèse. JAYLE a préconisé l'administration de l'hormone lutéale en micro-cristaux à la dose de 50 milligrammes, deux fois par semaine, en y associant quotidiennement cinq milligrammes de diéthylstilboestrol on a également eu recours aux implants de progestérone.

La solution huileuse de progestérone s'égline rapidement et peut alors entraîner des hémorragies (on sait que cette forme d'hormonothérapie est parfois utilisée dans le traitement des aménorrhées).

Plus active que la voie buccale, est la voie transcutanée, à recommander pour l'administration des oestrogènes, par sa meilleure tolérance digestive également. En particulier, ce mode d'administration est indiqué pour les oestrogènes naturels, qui par voie digestive sont rapidement détruits par le foie.

Les doses faibles ou modérées d'oestrogènes de synthèse, entre 2 et 20 ng, possèdent un effet de stimulation de la production des oestroïdes et des lutéoiïdes par le placenta et les autres glandes endocrines, mais aucune action vicariante vis-à-vis de l'insuffisance folliculinique gravidique. Sous l'action des oestrogènes de synthèse ou bien l'élimination des oestroïdes et des lutéoiïdes va augmenter par suite d'une stimulation des producteurs endocriniens, et alors il faudra s'adresser aux injections de solution huileuse ou de microcristaux de benzoate ou de dipropionate d'oestradiol sous peine de voir l'avortement se produire. Même lorsque la menace d'avortement est confirmée par des hémorragies, que la sécrétion des oestroïdes et des lutéoiïdes est très basse, proche des taux observés à la mort de l'oeuf, on peut arriver à maintenir la grossesse et à la faire évoluer vers son terme.

S'il y a insuffisance lutéale isolée, avec taux normal de phénol-stéroïdes et taux abaissé de prégnane-diols, le tracé du rapport GBS/ créatinine étant horizontal, le traitement commande la progestérone associée à des doses moyennes d'oestrogènes de synthèse.

Abordons maintenant l'étude des états d'augmentation des taux d'élimination des stéroïdes .

- l'hyperlutéinisme présente de grandes difficultés thérapeutiques. En effet, s'il est déjà délicat de stimuler la fonction endocrinienne placentaire par les oestrogènes de synthèse, d'assurer un traitement de remplacement par la folliculine ou la

progestérone, il est beaucoup plus difficile de freiner une des activités du placenta.

Différents auteurs ont établi que les doses élevées de diéthylstilboestrol faisaient tomber les taux de prégnanediol urinaire, peut-être par une action freinatrice sur la fonction gonadotrope de l'hypophyse. Dans une hypothèse on assurerait un même effet avec un freinateur hypophysaire connu, par exemple la para-oxy-propionophénone.

C'est ce que l'on a tenté en administrant un à deux grammes par jour de para-oxypropionophénine à des femmes enceintes présentant des accidents en fin de gestation, et chez qui on a trouvé des taux élevés de prégnandiol et de GBS 13.

Les résultats paraissent appréciables, avec diminution fréquente de l'élimination des stéroïdes neutres. Cependant, bien des auteurs admettent que la para-oxypropionophénone n'exerce pas d'action freinatrice sur la fonction gonadotrope de l'antéhypophyse, alors que d'autres auteurs ont établi expérimentalement cet effet antigonadotrope de la para-oxypropionophénine.

Selon les recherches de LESPAGNOL, la para-oxypropionophénine inhibe l'hypertrophie ovarienne provoquée chez l'animal impubère par les gonadotrophines sériques, le dérivé acétylé ayant une action plus puissante. Ces deux corps synthétiques semblent représenter un apport intéressant, puisqu'ils paraissent permettre d'agir sur l'anomalie gravidique que l'on a désignée par le terme d'hyperlutéinisme.

On pourra donner un gramme par jour de para-oxypropionophénone,

les résultats obtenus par le traitement endocrinien, en comparaison avec des cas témoins, non traités et situés dans des conditions analogues. A ce sujet, nous ne pouvons mieux faire que faire état d'un travail de GRASSET, SENEZIE et GAUTHIER, portant sur 108 observations (Gy., et Obst. T23; n° 5; 1954).

Tout d'abord, il faut rappeler, indiquent les auteurs, combien il est difficile d'établir des statistiques valables en matière d'avortement endocrinien.

D'abord parce que le diagnostic de l'origine hormonale des accidents ne peut être appuyé sur des bases sûres : ces modifications du taux des éliminations urinaires sont-elles l'indice d'un trouble hormonal ou d'une maladie de la gestation due à toute autre cause ? On ne peut pas toujours se fier au test biologique de grossesse qui ne devient négatif que quelques jours après la mort de l'oeuf.

En outre, signalons les difficultés qu'il y a à préciser exactement la date de fécondation. Or c'est une notion importante puisque le taux d'élimination des stéroïdes varie avec l'âge de la grossesse dans des proportions énormes, comme nous l'avons vu.

Enfin, de nombreux facteurs matériels constituent un obstacle à une étude statistique : difficultés pour faire revenir les femmes, erreurs de collection des urines, caractère onéreux des dosages, délais nécessaires pour obtenir les résultats.

On considèrera comme sévères les taux situés au-dessous de 50 pour cent du chiffre moyen normal (établi par M.C. JAYLE) et comme modérés les taux dépassant nettement le chiffre limite inférieur normal.

- dans 87 cas, il y avait insuffisance hormonale.

-- un lot de 39 cas a évolué spontanément et a donné :

- 23 avortements (insuffisance globale ou lutoïde isolée)
- 3 morts in-utéro (abaissement des lutoïdes, seuls dosés)
- 3 accouchements prématurés (insuffisance globale)
- 10 accouchements normaux à terme (abaissement sur les oestroïdes seuls, plus ou moins sévère, mais sans aucune manifestation clinique apparente) .

- un lot de 48 cas a été traité et a donné :

- 15 avortements (insuffisances de tous types)
- 1 mort in -utéro (insuffisance globale modérée)
- 3 accouchements prématurés (insuffisance globale ou lutéale modérée)
- 29 accouchements normaux à terme pour des insuffisances :
 - globale dans 9 cas dont 5 très sévères.
 - lutéale isolée dans 4 cas.
 - folliculinique isolée dans 16 cas dont un très sévère.

- dans 21 cas il y avait élévation des taux hormonaux.

- dans 10 cas il y avait élévation des lutoïdes seuls

on a observé : 2 accouchements prématurés

8 accouchements normaux à terme

le traitement institué était fait de para-oxy-propiophénone
mais il n'a pas modifié sensiblement l'élimination
hormonale.

- dans 11 cas, il y avait élévation des 17 céto-stéroïdes et

on a observé : 5 avortements

6 évolutions normales

Certaines notions se dégagent de ces résultats :

- .. l'insuffisance lutéinique et l'insuffisance globale paraissent les plus sévères et exigent un traitement précoce.
- l'insuffisance folliculinique isolée paraît moins grave de conséquences.
- l'élévation du taux des lutéïdes n'est pas grave à priori et doit surtout faire penser à une gestation gémellaire.
- l'élévation exagérée du taux des 17 cétostéroïdes ne semble pas grave
- surtout, les chiffres fournis montrent l'efficacité indiscutable de la thérapeutique, puisque le taux des avortements tomba de 59 à 31 pour cent; et que le taux des accouchements normaux passe de 25 à 60 pour cent.

Malgré l'ombre que leur portent les restrictions que nous avons signalées plus haut, ces chiffres montrent le bien-fondé des recherches actuellement en cours.

CONCLUSIONS

- I. - La gestation évolue normalement en présence d'un équilibre endocrinien très particulier, variable selon la date de l'examen ; on a ainsi pu établir des courbes d'excrétion des diverses hormones participant à la grossesse et à son maintien. Les chiffres moyens obtenus sont assez constants d'un cas à l'autre.
- . - Dans l'acortement endocrinien, c'est-à-dire relevant en l'absence d'autres causes, d'un déséquilibre hormonal, partiel ou global, les dosages hormonaux répétés permettent généralement de mettre en cause le déficit ou l'excès d'une ou plusieurs hormones, et par conséquent d'en envisager la correction.
- . - En pratique, les choses ne sont pas aussi simples, car l'interprétation des chiffres hormonaux obtenus, reste délicate.
Le traitement hormonal d'épreuve peut évidemment apporter la confirmation du diagnostic bioclinique, mais restrospectivement, souvent; il risque alors de ne pas atteindre son but, le maintien de la grossesse.
- . - Si les acquisitions faites dans le domaine de l'équilibre endocrinien

gravidique et de ses anomalies, et aussi dans les techniques permettant des dosages précis, font considérer les avortements dits endocriniens sous un jour nouveau, tout n'est pas encore résolu dans ce domaine, qu'il s'agisse du diagnostic étiopathogénique exact ou du traitement de la cause de l'anomalie. Les traitements actuels assurent davantage le remplacement de l'hormone déficitaire, ou l'atténuation d'une sécrétion excessive, que la correction du trouble qui provoque ces perturbations fonctionnelles. Telles quelles, les thérapeutiques hormonales appliquées précocement et à bon escient sont capables d'éviter un certain nombre d'avortements.

VU

LE DOYEN

VU

et PERMIS d'IMPRIMER

LE RECTEUR

de l'Académie de Paris

Le Vice-Président du Conseil de
l'Université de Paris

Renseignements bibliographiques

- M. BONAFOS
M. AZOULAY
R. LE CANNELIER
La biopsie de l'endomètre dans les avortements spontanés
(Soc. Gyn. Obst. Alger 24 Avril 1953)
- J. BRET
M. BARDIAUX
A propos de l'avortement endocrinien. Le dosage des
17 céstostéroïdes au cours de la grossesse
Presse Méd. LXI p. 891-892 20 Juin 1953
- B. CHEMERY
De l'action du diéthylstilboestrol dans l'avortement
endocrinien.
Thèse de Paris 1953
- H. EZES
R. BOURGAREL
Premiers résultats personnels du traitement des
accouchements prématurés habituels par les castrogènes
artificiels.
Soc. Gyn. Obst. Alger 21 Décembre 1950
- H. FULCONIS
G. GARCON
Avortement à répétition et dysthyroïdies
Soc. Gyn. Obst. Alger 6 Mars 1952
- M. GAUDEFROY
Essai de pronostic et de traitement des menaces
d'avortement d'après les frottis vaginaux.
XIVème Congrès Gynécol. La Baule, 30 Mai 1950
- M. GAUDEFROY
Traitement de certains avortements spontanés à répétition
par le diéthylstilboestrol à hautes doses sous le
contrôle des frottis vaginaux
Soc. Méd. Anatomoclin. Lille 18 Mai 1951
- CARLOS D. GUERRERO
Les castrogènes dans le traitement de l'avortement à
répétition.
Congr. Int. Jubilaire Soc. Fr. Gyn. Paris. 23-29 Juin 1951
- M.F. JAYLE
Détermination des stéroïdes urinaires au cours de la
gestation.
Presse Méd. LX p. 377-378 19 Mars 1952
- M.F. JAYLE
Pathologie et traitement des avortements endocriniens
Presse Méd. LX p. 492-494 5 Avril 1952
- M.F. JAYLE
O. CREPY
Evaluation et intérêt clinique des phénolstéroïdes
Presse Méd. LX p. 659-662 7 Mai 1952

- | | |
|---|---|
| M. F. JAYLE | Les stéroïdes neutres et phénoliques au cours des menaces d'avortement.
Soc. Gyn. Obst. 7 Décembre 1953 |
| M. IACOMME | Introduction à la discussion sur l'avortement endocrinien.
Symposium Assoc. Biol. Méd. Paris, 24 Janvier 1955 |
| M. MAYER
CH. LEVASSIEUR | Le traitement de certains avortements habituels et accouchements prématurés par les cestrogènes de synthèse.
Semaine des Hôp. Paris XXV p. 3857-3859. 14 Déc. 1949
Traitement des menaces d'avortement et des avortements habituels par les cestrogènes artificiels.
Soc. Endocrinol. 31 Mai 1951
Modifications de la cytologie vaginale au cours des menaces d'avortement.
Soc. Endocrinol. 31 Mai 1951 |
| M. ROBEY | Eliminations hormonales dans 200 cas d'avortement endocrinien.
Symposium Assoc. Biol. méd. Paris 24 Janvier 1955 |
| J. SEGUY
M. ROBEY
G. PLAUX | La réaction de Guterman et le pronostic de l'avortement endocrinien.
Gyn. Obst. XLIX p. 474-478 1950
Ann. Endocrinol. 15 Mars 1951 |
| J. SEGUY | L'avortement à répétition, étude de 200 cas en série continue.
Bull. Acad. Léd. 24 Juillet 1951 |
| H. SIMONNET | Etude expérimentale de l'avortement endocrinien.
Symposium Assoc. Biol. Méd. Paris 24 Janvier 1955 |
| P. SUZOR
P. JURÉT
P. POLI MARCHETTI
J. BILIARD | Le titrage du pouvoir ocytocique sérique dans les avortements endocriniens récidivants.
Presse Méd. LXXI p. 363-365 14 Mars 1953 |

T A B L E D E S M A T I E R E S

Page :

INTRODUCTION	1
SIGNIFICATION et TECHNIQUE DES DOSAGES HORMONAUX	6
L'EQUILIBRE BIOLOGIQUE DANS LA GROSSESSE NORMALE	9
LES DONNEES EXPERIMENTALES ET THEORIQUES	12
LES ANOMALIES D'ELIMINATION DES STEROIDES AU COURS DE LA GROSSESSE	16
LA THERAPEUTIQUE ET SES RESULTATS	26
CONCLUSIONS	35
RENSEIGNEMENTS BIBLIOGRAPHIQUES	37

.....ooOoo.....

